

BENZOPHENONE DERIVATIVE

Patent Number: JP59181246
Publication date: 1984-10-15
Inventor(s): KOIZUMI MASUO; others: 06
Applicant(s): CHUGAI SEIYAKU KK
Requested Patent: ☐ JP59181246
Application Number: JP19830053802 19830331
Priority Number(s):
IPC Classification: C07C103/175; C07C103/34
EC Classification:
Equivalents: JP4006182B

Abstract

NEW MATERIAL: A compound of formula I (A is straight-chain or branched alkylene; R1, R2 are H, substituted or unsubstituted lower alkyl; R3 is H, halogen, lower alkyl).

EXAMPLE: 2-(2-Benzoyl-4-chlorophenoxy)acetic acid-N-methylamide.

USE: The compound is useful as an anticancer agent, because of its proliferation inhibition and differentiation induction to cancer cells.

PREPARATION: The reaction of a compound of formula II or its reactive derivative with an amine of formula III give a compound of formula I. The compound of formula II is obtained by heating, under reflux, the corresponding 2-hydroxybenzophenone derivative and a halogenofatty acid ester in the presence of a base such as anhydrous potassium carbonate in an inert solvent such as acetone or dimethylformamide, then hydrolyzing the product in a customary manner.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

BE

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭59—181246

⑤Int. Cl.³
C 07 C 103/175

識別記号

室内整理番号

④公開 昭和59年(1984)10月15日

発明の数 1

[illegible]

// A 61 K 31/16

ADU

7330-4 C

(全 4 頁)

⑤4 ペンゾブエノン誘導体

東京都豊島区高田三丁目41番8
号中外製薬株式会社内

②特 願 昭58—53802

發明者 海寶晉一

②出 願 昭58(1983)3月31日

東京都豊島区高田三丁目41番8
号中外製薬株式会社内

⑦発 明 者 小泉益男

東京都豊島区高田三丁目41番8
号中外製薬株式会社内

⑦發明者 水野光司

東京都豊島区高田三丁目41番8
号中外製薬株式会社内

⑦發明者 本多成光

東京都豊島区高田三丁目41番8
号中外製薬株式会社内

⑫發明者 畑俊一

東京都豊島区高田三丁目41番8
号中外製薬株式会社内

⑦発明者 村上泰

東京都豊島区高田三丁目41番8
号中外製薬株式会社内

⑦①出願人 中外製薬株式会社

東京都北区浮間5丁目5番1号

⑦発 明 者 小野田房代

⑦代理人 安藤憲章

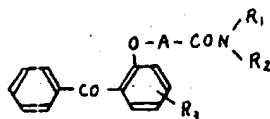
明 細 書

1. 発明の名称

ベンゾフェノン誘導体

2 特許請求の範囲

一般式

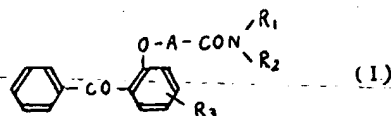


(式中、Aは直鎖又は分岐鎖アルキレン基を意味し、R₁及びR₂は同一又は異つて水素原子、置換又は非置換の低級アルキル基を意味し、R₃は水素原子、ハロゲン原子又は低級アルキル基を意味する。)

で表わされる化合物。

3. 発明の詳細な説明

本発明は次の一般式



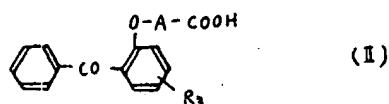
(式中、Aは直鎖又は分岐鎖アルキレン基を意味し、R₁及びR₂は同一又は異って水素原子、置換又は非置換の低級アルキル基を意味し、R₃は水素原子、ハロゲン原子又は低級アルキル基を意味する。)

で表わされる化合物に関する。

上式において、Aで表わされるアルキレンとしては例えば、メチレン、トリメチレン、デカメチレン、メチルメチレン、エチルメチレン、n-ブチルメチレン、i-プロピルメチレン等の直鎖又は分岐鎖アルキレンが挙げられる。

又、 R_1 及び R_2 が意味する低級アルキル基として

このような本発明の化合物は、例えば次の一般式



(式中、A及びR₃は前記と同一のものを意味する。)

で表わされる化合物又はその反応性誘導体と一般式



(式中R₁及びR₂は前記と同一のものを意味する。)で表わされるアミン類とを反応させることにより得られる。

反応は通常の酸アミド形成反応に採用される手段により行なわれる。

上式(II)で表わされる原料化合物は、例えば対応する2-ヒドロキシベンゾフェノン誘導体とヘロゲン脂肪酸エステルとを無水炭酸カリウム、無水炭酸ナトリウム等の塩基の存在下アセトン、ジメチルホルムアミド等の不活性溶媒中加熱還流し、次いで常法により加水分解することにより容易に得ることができる。

かくして得られる本発明の化合物は癌細胞に対して、増殖抑制ないし分化誘導作用を有し、医薬として有用である。

実施例 1.

5-クロロ-2-ヒドロキシベンゾフェノン 11.6g, プロモ酢酸メチルエステル 7.9g, 無水炭酸カリウム 8g 及びアセトン 150ml の混合物を攪拌下2時間還流する。溶媒留去後、残液に水酸化カリウム 3g, 水 5ml, メタノール 50ml を加え、2時間還流する。減圧下メタノールを留去し、残渣をクロロホルム抽出する。抽出液をよく水洗後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、クロロホルムを留去する。残留物をシリカゲル(300g)

クロマトグラフィーに付し、クロロホルム流出部より2-(2-ベンゾイル-4-クロロフェノキシ)酢酸 13.1g を得た。収率 90.4%。

本物質は油状でそのマスペクトル及びNMRは以下のとおりである。

マスペクトル:

C₁₅H₁₁ClO₄ として

理論値 290.0346

実測値 290.0338

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4.70 (2H, s, -CH₂-),

6.68~7.80 (8H, aromatic-H), 9.12 (

1H, -CO₂H)

上記で得られた2-(2-ベンゾイル-4-クロロフェノキシ)酢酸 2.9g, 塩化チオニル 4.0g, クロロホルム 30ml の混合物を3時間加熱還流する。過剰の試薬を減圧下留去し、残液をクロロホルム 20ml に溶解する。

これを20%メチルアミン水溶液 100ml に溶

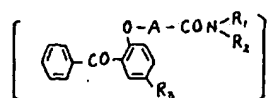
%塩酸, 10%水酸化ナトリウム水溶液、および水で洗浄し、~~無水硫酸ナトリウム~~乾燥する。減圧下クロロホルムを留去し、残渣をクロロホルム-ヘキサンより再結晶して2-(2-ベンゾイル-4-クロロフェノキシ)酢酸-N-メチルアミド 2.7g を得た。融点 149~150°C, 収率 89%。



元素分析値 C₁₆H₁₄Cl₂NO₃ として

	C	H	N
理論値(%)	63.27	4.65	4.61
実測値(%)	63.25	4.68	4.57

実施例 2 ~ 19.

実施例 1 と同様にして表の化合物を得た。



実施例 No.	置 換 基				分子式	融 点 (°C)	収 率 (%)	元 素 分 析 値					
	R ₁	R ₂	R ₃	A				理 論 値 (%)			実 測 値 (%)		
								C	H	N	C	H	N
2	H	CH ₃	CH ₃	-CH ₂ -	C ₁₇ H ₁₇ NO ₃	130~131	81	72.06	6.05	4.94	72.10	6.07	4.88
3	CH ₃	OH ₃	CH ₃	-OH ₂ -	C ₁₈ H ₁₉ NO ₃	55~57	77	72.70	6.44	4.71	72.71	6.51	4.77
4	H	C ₄ H ₉ (n)	CH ₃	-OH ₂ -	C ₂₀ H ₂₃ NO ₃	oil ⁵¹	64	325.1679			325.1671		
5	H		OH ₃	-OH ₂ -	C ₂₂ H ₂₅ NO ₃	94~95	74	75.18	7.17	3.99	75.20	7.11	3.94
6	OH ₃	OH ₃	Cl	-OH ₂ -	C ₁₇ H ₁₆ ClNO ₃	77~78	80	64.26	5.08	4.41	64.21	5.01	4.38
7	H	C ₄ H ₉ (n)	Cl	-OH ₂ -	C ₁₉ H ₂₀ ClNO ₃	oil ⁵²	69	345.1133			345.1128		
8	H		Cl	-OH ₂ -	C ₂₁ H ₂₂ ClNO ₃	105~106	77	67.83	5.96	3.77	67.79	5.99	3.72
9	H	OH ₃	Cl	-CH- OH ₃	C ₁₇ H ₁₆ ClNO ₃	89~90	81	64.26	5.08	4.41	64.30	5.02	4.37
10	CH ₃	OH ₃	Cl	-CH- OH ₃	C ₁₈ H ₁₈ ClNO ₃	74~76	79	65.16	5.47	4.22	65.21	5.43	4.20
11	H	-CH ₂ CH ₂ NH CH ₃ -OO	Cl	-CH- OH ₃	C ₂₀ H ₂₁ ClN ₂ O ₄	78~80	65	61.78	5.44	7.20	61.74	5.37	7.18
12	H	OH ₃	Cl	-CH- O ₂ H ₅	C ₁₈ H ₁₈ ClNO ₃	61~63	74	65.16	5.47	4.22	65.24	5.44	4.25

実施例 No.	置 換 基				分子式	融 点 (°C)	収 率 (%)	元 素 分 析 値					
	R ₁	R ₂	R ₃	A				理 論 値 (%)			実 測 値 (%)		
								C	H	N	C	H	N
13	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Cl	-CH- C ₂ H ₅	C ₂₁ H ₂₄ ClNO ₃	oil ⁵³	71	373.1446			373.1439		
14	H	H	Cl	-(CH ₂) ₁₀ -	C ₂₄ H ₃₀ ClNO ₃	73~75	78	69.30	7.27	3.37	69.34	7.26	3.35
15	H	CH ₃	Cl	-(CH ₂) ₁₀ -	C ₂₅ H ₃₂ ClNO ₃	58~60	75	69.83	7.50	3.26	69.81	7.53	3.24
16	CH ₃	CH ₃	Cl	-(CH ₂) ₁₀ -	C ₂₆ H ₃₄ ClNO ₃	oil ⁵⁴	69	443.2229			443.2235		
17	H	CH ₃	Cl	-(CH ₂) ₉ -	C ₁₈ H ₁₈ ClNO ₃	108~109	77	65.16	5.47	4.22	65.19	5.43	4.26
18	H	CH ₃	Cl	-CH- O ₃ H ₇ (n)	C ₁₉ H ₂₀ ClNO ₃	oil ⁵⁵	72	345.1134			345.1145		
19	H	H	Cl	-CH- C ₃ H ₇ (n)	C ₁₈ H ₁₈ ClNO ₃	oil ⁵⁶	73	331.0976			331.0968		

上表中化合物 No. 4, 7, 13, 16, 18 及び 19 は油状で得られたので、元素分析値に代えてハイマススペクトル値を記入した。

それぞれの NMR の結果は以下のとおりである。

*1 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.93 (3H, t, J=7Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.30 (4H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.30 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 3.12 (2H, t, J=7Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.38 (2H, s, $-\text{CH}_2-$), 6.50 (1H, br. s, NH), 6.72~7.84 (8H, aromatic-H).

*2 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.95 (3H, t, J=7Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 1.33 (4H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.20 (2H, t, J=7Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.38 (2H, s, $-\text{CH}_2-$), 6.43 (1H, br. s, NH), 6.70~7.81 (8H, aromatic-H).

*3 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.72 (3H, t, J=7Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.22 (6H, t, J=7Hz, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 1.68 (2H, m, $>\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 4.15 (2H, t, J=7Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.54 (1H, t, $>\text{OH}-\text{C}_2\text{H}_5$), 6.20 (1H, br. s, NH), 6.70~7.85 (8H, aromatic-H).

*4 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.20 (16H, br., $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_8-\text{CH}_2-\text{CO}-$), 2.25 (2H, t, J=7Hz, $-\text{O}-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_8-\text{CH}_2-\text{CO}-$), 2.92 (3H, s, $-\text{CON}-\text{CH}_3$), 2.98 (3H, s, $-\text{CON}-\text{CH}_3$), 3.80 (2H, t, J=7Hz, $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_8-\text{CH}_2\text{CO}-$), 6.70~7.80 (8H, aromatic-H).

*5 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.80 (3H, t, J=7Hz, $>\text{OH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.25 (2H, m, $>\text{OH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 1.80 (2H, m, $>\text{CHCH}_2\text{CH}_3$), 2.70 (3H, d, J=6Hz, $-\text{CONH}-\text{CH}_3$), 4.60 (1H, t, J=7Hz, $>\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 6.80~7.85 (9H, aromatic-H, $-\text{OONH}-$).

*6 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.80 (3H, t, J=7Hz, $>\text{OH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.25 (2H, m, $>\text{OH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.75 (2H, m, $>\text{OH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.65 (1H, t, J=7Hz, $>\text{CH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 6.80~7.85 (10H, aromatic-H, $-\text{CONH}_2$).